

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC



BIDINATEC 5

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đề xa tâm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. Thành phần công thức thuốc: Mỗi viên nén chứa:

- Thành phần hoạt chất:

Enalapril maleat 5 mg

- Thành phần tá dược:

Maltodextrin, lactose monohydrat, màu đỏ oxid sắt, màu vàng oxid sắt, amidon de mai's, natri stearyl fumarat vđ 1 viên

2. Dạng bào chế:

2.1. Dạng bào chế: Viên nén

2.2. Mô tả dạng bào chế: Viên nén tròn màu nâu đỏ.

3. Chỉ định:

- Điều trị tăng huyết áp.

- Điều trị suy tim có triệu chứng.

- Dự phòng suy tim có triệu chứng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng (phân suất tổng máu $\leq 35\%$).

- Sau nhồi máu cơ tim (huyết động học đã ổn định).

- Bệnh thận do đái tháo đường (tăng hoặc không tăng huyết áp).

- Suy thận tuần tiến mạn.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

- Tăng huyết áp:

+ Liều khởi đầu từ 5 đến tối đa 20 mg, tùy vào mức độ tăng huyết áp và tình trạng của mỗi bệnh nhân (xem bên dưới). Enalapril maleat được dùng một lần mỗi ngày.

+ Trong tăng huyết áp nhẹ, liều khởi đầu được khuyến cáo là 5 đến 10 mg. Bệnh nhân có hệ renin-angiotensin-aldosteron bị hoạt hóa mạnh, (ví dụ tăng huyết áp do bệnh mạch thận, giảm muối và/hoặc giảm thể tích tuần hoàn, suy tim mất bù hoặc tăng huyết áp nặng) có thể bị hạ huyết áp quá mức sau liều khởi đầu. Khuyến cáo nên dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc thấp hơn ở những bệnh nhân này và cần có giám sát y tế khi bắt đầu điều trị.

+ Điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu liều cao có thể dẫn đến giảm thể tích tuần hoàn và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với enalapril. Nên dùng liều khởi đầu 5 mg hoặc

thấp hơn ở những bệnh nhân này. Nếu có thể, nên ngừng thuốc lợi tiểu 2 - 3 ngày trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Nên theo dõi chức năng thận và nồng độ kali huyết thanh.

+ Liều duy trì thông thường là 20 mg/ngày, có thể tăng đến tối đa là 40 mg/ngày.

- Suy tim/rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng:

+ Trong điều trị suy tim có triệu chứng, enalapril được sử dụng bổ sung thêm vào liệu pháp lợi tiểu và khi phù hợp, phối hợp với các thuốc digitalis hoặc chẹn beta. Liều khởi đầu của enalapril ở bệnh nhân suy tim có triệu chứng hoặc rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng là 2,5 mg và cần có giám sát y tế chặt chẽ để xác định tác dụng ban đầu trên huyết áp. Nếu không có hạ huyết áp có triệu chứng sau liều đầu của enalapril trong suy tim hoặc sau khi đã điều trị hiệu quả triệu chứng này, nên tăng liều dần dần đến liều duy trì thông thường là 20 mg, dùng một lần mỗi ngày hoặc chia làm hai lần, tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân. Việc tăng dần liều này được khuyến cáo thực hiện trong khoảng thời gian 2 đến 4 tuần. Liều tối đa là 40 mg mỗi ngày chia làm 2 lần.

+ Chế độ tăng dần liều được khuyến cáo của enalapril ở bệnh nhân suy tim/rối loạn chức năng thất trái không triệu chứng:

Tuần	Liều (mg/ngày)
Tuần 1	Ngày 1 đến ngày 3: 2,5 mg/ngày *, dùng 1 lần/ngày Ngày 4 đến ngày 7: 5 mg/ngày, dùng 2 lần/ngày
Tuần 2	10 mg/ngày, dùng 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày
Tuần 3 và 4	20 mg/ngày, dùng 1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày

* Cần tuân thủ các biện pháp phòng ngừa đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc đang dùng thuốc lợi tiểu.

+ Nên theo dõi chặt chẽ huyết áp và chức năng thận cả trước và sau khi bắt đầu điều trị với enalapril vì đã có báo cáo về hạ huyết áp và (hiếm gặp hơn) dẫn đến suy thận. Ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc lợi tiểu, nên giảm liều, nếu có thể, trước khi bắt đầu điều trị với enalapril. Sự xuất hiện hạ huyết áp sau liều khởi đầu của enalapril không có nghĩa là hạ huyết áp sẽ tái phát trong suốt quá trình điều trị lâu dài với enalapril và không loại trừ việc tiếp tục sử dụng thuốc. Cũng cần theo dõi kali huyết thanh và chức năng thận.

- Liều cho bệnh nhân suy thận:

+ Thông thường, nên giãn khoảng cách giữa các lần uống enalapril và/hoặc giảm liều.

Liều cho bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải creatinin (CrCL) (ml/phút)	Liều khởi đầu (mg/ngày)
$30 < \text{CrCL} < 80$ ml/phút	5 - 10 mg
$10 < \text{CrCL} \leq 30$ ml/phút	2,5 mg
$\text{CrCL} \leq 10$ ml/phút	2,5 mg vào các ngày thẩm tách máu ¹

¹ Enalaprilat có thể bị thẩm tách. Liều dùng vào các ngày không thẩm tách nên được điều chỉnh tùy theo đáp ứng huyết áp.

- Bệnh nhân cao tuổi:

Điều chỉnh liều cho phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân cao tuổi.

- Bệnh nhân trẻ em:

+ Đối với những bệnh nhân có thể nuốt viên nén, liều lượng nên được cá thể hóa theo đặc điểm của bệnh nhân và đáp ứng huyết áp. Liều khởi đầu được khuyến cáo là 2,5 mg ở bệnh nhân từ 20 đến < 50 kg và 5 mg ở bệnh nhân ≥ 50 kg. Enalapril được dùng một lần mỗi

ngày. Liều lượng nên được điều chỉnh theo nhu cầu của bệnh nhân, tối đa là 20 mg mỗi ngày ở bệnh nhân từ 20 đến < 50 kg và 40 mg ở bệnh nhân ≥ 50 kg.

+ Enalapril không được khuyến cáo dùng cho trẻ sơ sinh và bệnh nhi có tốc độ lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m² vì hiện chưa có dữ liệu.

- Ghi chú:

+ Độ hấp thu của enalapril không bị ảnh hưởng bởi thức ăn.

+ Liều dùng cần được cá thể hóa tùy theo đặc điểm bệnh nhân và đáp ứng huyết áp.

+ Dân số trẻ em: Kinh nghiệm về việc sử dụng enalapril ở bệnh nhi tăng huyết áp trong các thử nghiệm lâm sàng còn hạn chế.

4.2. Cách dùng

Dùng đường uống.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc hoặc với bất kỳ các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác.

- Tiền sử phù mạch liên quan đến điều trị với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trước đó.

- Phù mạch di truyền hoặc vô căn.

- Quý thứ 2 và 3 của thai kỳ.

- Chống chỉ định sử dụng đồng thời enalapril với các sản phẩm chứa aliskiren ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc suy thận (GFR < 60ml/phút/1,73 m²).

- Phối hợp với sacubitril/valsartan do tăng nguy cơ phù mạch. Không dùng enalapril trong vòng 36 giờ sau khi chuyển sang hoặc chuyển từ sacubitril/valsartan, một sản phẩm có chứa chất ức chế neprilysin.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Hạ huyết áp có triệu chứng:

Hạ huyết áp có triệu chứng hiếm gặp ở bệnh nhân tăng huyết áp không có biến chứng. Ở những bệnh nhân tăng huyết áp đang dùng enalapril, hạ huyết áp có triệu chứng thường xảy ra hơn nếu bệnh nhân bị giảm thể tích tuần hoàn, ví dụ: do thuốc lợi tiểu, chế độ ăn hạn chế muối, thẩm tách máu, tiêu chảy hoặc nôn. Ở bệnh nhân suy tim, có hoặc không kèm theo suy thận, hạ huyết áp có triệu chứng đã được ghi nhận. Triệu chứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân bị suy tim nặng hơn, phản ánh việc sử dụng liều cao thuốc lợi tiểu quai, hạ natri máu hoặc suy giảm chức năng thận. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị dưới sự giám sát y tế và bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ mỗi khi điều chỉnh liều enalapril và/hoặc thuốc lợi tiểu. Các thận trọng tương tự có thể áp dụng cho những bệnh nhân bị bệnh tim thiếu máu cục bộ hoặc bệnh mạch máu não, những người mà giảm huyết áp quá mức có thể gây nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não.

Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế nằm ngửa và nếu cần, nên được truyền tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý. Đáp ứng hạ huyết áp thoáng qua không phải là chống chỉ định đối với các liều tiếp theo, có thể dùng như thường mà không gặp khó khăn khi huyết áp đã tăng sau khi tăng thể tích tuần hoàn.

Ở một số bệnh nhân suy tim có huyết áp bình thường hoặc thấp, có thể làm giảm thêm huyết áp toàn thân khi sử dụng enalapril. Tác dụng này được dự đoán trước và thường không phải là lý do để ngừng điều trị. Nếu có triệu chứng hạ huyết áp, có thể cần giảm liều và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu và/hoặc enalapril.

Hẹp van động mạch chủ hoặc van hai lá/Bệnh phì đại cơ tim

Cũng như các thuốc giãn mạch khác, thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin nên được dùng thận trọng ở bệnh nhân bị tắc nghẽn van và luồng máu ra của tâm thất trái, tránh dùng trong các trường hợp sốc do tim và có tắc nghẽn huyết động đáng kể.

Suy giảm chức năng thận

Trong trường hợp suy thận (độ thanh thải creatinin < 80 ml/phút), liều enalapril khởi đầu nên được điều chỉnh tùy theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân và sau đó dựa trên đáp ứng của bệnh nhân với điều trị. Theo dõi định kỳ kali và creatinin là một phần của thực hành y khoa thông thường cho những bệnh nhân này.

Suy thận đã được báo cáo liên quan đến enalapril và chủ yếu ở bệnh nhân suy tim nặng hoặc có bệnh thận tiềm ẩn, bao gồm cả hẹp động mạch thận. Nếu được phát hiện kịp thời và điều trị thích hợp, suy thận có liên quan đến enalapril thường có thể hồi phục.

Một số bệnh nhân tăng huyết áp, không có bệnh thận rõ ràng từ trước đã xuất hiện sự gia tăng urê và creatinin trong máu khi dùng enalapril đồng thời với thuốc lợi tiểu. Có thể cần giảm liều enalapril và/hoặc ngừng thuốc lợi tiểu. Tình trạng này sẽ làm tăng khả năng hẹp động mạch thận tiềm ẩn.

Tăng huyết áp do bệnh mạch máu thận

Có gia tăng nguy cơ hạ huyết áp và suy thận khi bệnh nhân bị hẹp động mạch thận hai bên hoặc hẹp động mạch đến thận duy nhất có hoạt động khi điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Mất chức năng thận có thể xảy ra chỉ với những thay đổi nhẹ trong creatinin huyết thanh. Ở những bệnh nhân này, nên bắt đầu điều trị với liều thấp dưới sự giám sát y tế chặt chẽ, điều chỉnh liều cẩn thận và theo dõi chức năng thận.

Ghép thận

Không có kinh nghiệm về sử dụng enalapril maleat ở bệnh nhân mới ghép thận gần đây. Do đó, khuyến cáo không dùng thuốc.

Suy gan

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hiếm khi có liên quan đến một hội chứng bắt đầu với vàng da ứ mật hoặc viêm gan và tiến triển thành hoại tử gan bạo phát và (đôi khi) tử vong. Cơ chế của hội chứng này chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có biểu hiện vàng da hoặc tăng men gan nên ngừng dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và tiếp tục theo dõi y tế.

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt

Giảm bạch cầu trung tính/mất bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu và thiếu máu đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường và không có các yếu tố biến chứng khác, hiếm khi xảy ra giảm bạch cầu trung tính. Enalapril nên được dùng đặc biệt thận trọng ở những bệnh nhân bị bệnh mạch máu collagen, dùng liệu pháp ức chế miễn dịch, điều trị bằng allopurinol hoặc procainamid; hoặc kết hợp các yếu tố gây biến chứng này, đặc biệt nếu bị suy giảm chức năng thận trước đó. Một số bệnh nhân trong số này bị nhiễm trùng nặng mà trong một vài trường hợp không đáp ứng với điều trị kháng sinh tích cực. Nếu sử dụng enalapril cho

những bệnh nhân này, cần theo dõi định kỳ số lượng bạch cầu và hướng dẫn bệnh nhân báo cáo bất kỳ dấu hiệu nhiễm trùng nào.

Quá mẫn/phù thân kinh - mạch

Đã có báo cáo phù thân kinh mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, bao gồm enalapril maleat. Điều này có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Trong những trường hợp như vậy, nên ngừng sử dụng enalapril ngay và tiến hành theo dõi phù hợp để đảm bảo giải quyết hoàn toàn các triệu chứng trước khi cho bệnh nhân về. Ngay cả trong những trường hợp chỉ phù lưỡi mà không bị suy hô hấp, bệnh nhân có thể cần theo dõi kéo dài vì điều trị bằng thuốc kháng histamin và corticosteroid có thể không đủ hiệu quả.

Rất hiếm trường hợp tử vong được báo cáo do phù mạch liên quan với phù thanh quản hoặc phù lưỡi. Những bệnh nhân có liên quan đến phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản có khả năng bị tắc nghẽn đường thở, đặc biệt là những người có tiền sử phẫu thuật đường thở. Khi có phù lưỡi, thanh môn hoặc thanh quản, có thể gây tắc nghẽn đường thở, nên áp dụng ngay lập tức các liệu pháp điều trị thích hợp, có thể bao gồm dung dịch epinephrin 1 : 1000 (0,3 ml đến 0,5 ml) tiêm dưới da và/hoặc các biện pháp đảm bảo thông thoáng đường thở bệnh nhân.

Bệnh nhân da đen dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin đã được báo cáo có tỷ lệ phù mạch cao hơn người không phải da đen.

Bệnh nhân có tiền sử phù mạch không liên quan đến điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể tăng nguy cơ phù mạch trong khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Bệnh nhân đang điều trị đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc ức chế mTOR (thụ thể rapamycin ở động vật có vú) (ví dụ: temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Bệnh nhân đang điều trị đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc ức chế neprilysin (ví dụ: sacubitril, racecadotril) có thể tăng nguy cơ phù mạch. Chống chỉ định phối hợp enalapril với sacubitril/valsartan do làm tăng nguy cơ phù mạch. Sacubitril/valsartan không được dùng cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng của liệu pháp enalapril. Nếu ngừng điều trị bằng sacubitril/valsartan, không được bắt đầu điều trị enalapril cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Phản ứng giả phản vệ trong quá trình giải mẫn cảm với côn trùng *Hymenoptera*

Hiếm khi bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong quá trình giải mẫn cảm với nọc độc *Hymenoptera* bị phản ứng giả phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách tạm thời ngừng điều trị thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trước mỗi lần giải mẫn cảm.

Phản ứng giả phản vệ trong quá trình thanh lọc LDL

Hiếm khi bệnh nhân dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong quá trình thanh lọc lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) bằng dextran sulfat có phản ứng giả phản vệ đe dọa tính mạng. Những phản ứng này được tránh bằng cách tạm thời ngừng điều trị thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trước mỗi lần thanh lọc.

Bệnh nhân thẩm tách máu

Các phản ứng giả phản vệ đã được báo cáo ở những bệnh nhân thẩm tách máu bằng màng có hệ số siêu lọc cao (high flux) (ví dụ AN 69®) và được điều trị đồng thời với thuốc ức

chế enzym chuyển angiotensin. Ở những bệnh nhân này, nên cân nhắc sử dụng một loại màng lọc thẩm phân khác hoặc một nhóm thuốc hạ huyết áp khác.

Hạ đường huyết

Bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết đường uống hoặc insulin khi bắt đầu dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, cần được thông báo theo dõi chặt chẽ tình trạng hạ đường huyết, đặc biệt trong tháng đầu tiên sử dụng kết hợp.

Ho

Ho đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Đặc trưng là ho khan, kéo dài và tự khỏi sau khi ngưng điều trị. Ho do thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin nên cân nhắc khi chuẩn đoán phân biệt ho.

Phẫu thuật/gây mê

Ở những bệnh nhân trải qua một phẫu thuật lớn hoặc trong khi gây mê với các thuốc gây hạ huyết áp, enalapril ngăn chặn sự tạo thành angiotensin II thứ phát với sự phóng thích renin bù trừ. Nếu hạ huyết áp xảy ra và được coi là do cơ chế này, có thể điều trị bằng cách làm tăng thể tích dịch.

Tăng kali máu

Tăng kali huyết thanh đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, bao gồm cả enalapril. Các yếu tố nguy cơ gây tăng kali máu bao gồm những người bị suy thận, suy giảm chức năng thận, tuổi cao (> 70 tuổi), đái tháo đường, các biến cố xảy ra đồng thời, đặc biệt là mất nước, tim cấp mất bù, nhiễm toan chuyển hóa và sử dụng đồng thời với thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), bổ sung kali hoặc các dẫn chất muối có chứa kali hoặc những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác có liên quan đến tăng kali huyết thanh (ví dụ: heparin, các sản phẩm chứa trimethoprim như cotrimoxazol). Việc sử dụng các chất bổ sung kali, thuốc lợi tiểu giữ kali, dẫn chất muối có chứa kali hoặc các thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh, đặc biệt ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Tăng kali máu có thể gây rối loạn nhịp tim nghiêm trọng, đôi khi gây tử vong. Nếu việc sử dụng đồng thời enalapril và bất kỳ thuốc nào nêu trên được xem là hợp lý thì nên sử dụng thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Lithi

Không khuyến cáo sử dụng kết hợp lithi và enalapril.

Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Có bằng chứng cho thấy việc sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren làm tăng nguy cơ hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp). Do đó, không khuyến cáo ức chế kép hệ RAAS bằng cách sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với thuốc chẹn thụ thể angiotensin II (ARB) hoặc aliskiren.

Nếu liệu pháp chẹn kép được xem là thực sự cần thiết, điều này chỉ nên thực hiện dưới sự giám sát của bác sĩ chuyên khoa và thường xuyên theo dõi chặt chẽ chức năng thận, điện giải và huyết áp.

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chẹn thụ thể angiotensin II không nên dùng đồng thời cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

Trẻ em

Có ít kinh nghiệm về hiệu quả và an toàn ở trẻ > 6 tuổi bị tăng huyết áp, nhưng chưa có kinh nghiệm cho các chỉ định khác. Dữ liệu dược động học hạn chế có sẵn ở trẻ em trên 2 tháng tuổi. Enalapril không được khuyến cáo cho trẻ em với các chỉ định khác ngoài tăng huyết áp.

Enalapril không được khuyến cáo ở trẻ sơ sinh và bệnh nhi có mức lọc cầu thận < 30 ml/phút/1,73 m², vì không có sẵn dữ liệu.

Chủng tộc

Cũng như các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin khác, enalapril dường như ít hiệu quả hơn trong việc hạ huyết áp ở người da đen so với người không phải da đen, có thể do tỷ lệ bệnh nhân có renin thấp ở quần thể bệnh nhân da đen tăng huyết áp là cao hơn

- Thận trọng với tá dược:

Bidinatec 5 chứa tá dược lactose monohydrat: không nên dùng cho bệnh nhân có các vấn đề về di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose - galactose.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Việc sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin không được khuyến cáo trong ba tháng đầu của thai kỳ. Chống chỉ định sử dụng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin quý thứ 2 và 3 của thai kỳ.

Bằng chứng dịch tễ học về nguy cơ gây quái thai sau khi dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong ba tháng đầu của thai kỳ vẫn chưa thống nhất; tuy nhiên không thể loại trừ có gia tăng nhỏ về nguy cơ. Trừ khi việc tiếp tục điều trị bằng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin được xem là cần thiết, bệnh nhân đang có kế hoạch mang thai nên được chuyển sang các liệu pháp điều trị hạ huyết áp thay thế mà có hồ sơ an toàn đã được thiết lập để sử dụng trong thai kỳ. Khi có chẩn đoán mang thai, nên ngừng điều trị thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin ngay lập tức và nếu cần thiết, nên bắt đầu liệu pháp thay thế. Dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin trong quý thứ 2 và 3 của thai kỳ được biết là gây độc cho thai người (giảm chức năng thận, thiếu ối, chậm xương hóa sọ) và độc tính ở trẻ sơ sinh (suy thận, hạ huyết áp, tăng kali máu). Có thể xảy ra chứng thiếu ối ở người mẹ, có lẽ là biểu hiện giảm chức năng thận của thai và có thể dẫn đến co cứng chi, biến dạng sọ - mặt và giảm sản phổi.

Nếu đã dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin từ quý thứ 2 của thai kỳ, nên siêu âm kiểm tra chức năng thận và hộp sọ.

Trẻ sơ sinh có mẹ đã dùng thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng hạ huyết áp.

7.2. Thời kỳ cho con bú:

Dữ liệu dược động học còn hạn chế cho thấy nồng độ thuốc rất thấp trong sữa mẹ. Mặc dù nồng độ thuốc trong sữa mẹ dường như không có ý nghĩa lâm sàng, nhưng không khuyến cáo sử dụng enalapril khi cho con bú đối với trẻ sinh non và trong vài tuần đầu tiên sau khi sinh do nguy cơ lý thuyết về các tác dụng trên tim mạch, thận và do không có đủ kinh nghiệm lâm sàng. Trong trường hợp trẻ sơ sinh lớn hơn, việc sử dụng enalapril ở mẹ cho con bú có thể được cân nhắc nếu điều trị là cần thiết cho người mẹ và trẻ được theo dõi có bất kỳ tác dụng phụ nào.

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Khi lái xe hoặc vận hành máy móc, cần lưu ý rằng đôi khi có thể xảy ra chóng mặt hoặc mệt mỏi.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc:

Chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng cho thấy việc chẹn kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) thông qua việc sử dụng kết hợp thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin, thuốc chẹn thụ thể angiotensin II hoặc aliskiren có liên quan đến tần suất cao hơn các tác dụng phụ như hạ huyết áp, tăng kali máu và giảm chức năng thận (bao gồm cả suy thận cấp) so với việc sử dụng một thuốc tác động trên hệ RAAS.

Thuốc lợi tiểu giữ kali, chế phẩm bổ sung kali hoặc các loại thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh

Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin làm giảm tình trạng mất kali do thuốc lợi tiểu gây ra. Thuốc lợi tiểu giữ kali (ví dụ: spironolacton, eplerenon, triamteren hoặc amilorid), chế phẩm bổ sung kali, dẫn chất muối chứa kali hoặc các loại thuốc khác có thể làm tăng kali huyết thanh (ví dụ: heparin, các sản phẩm chứa trimethoprim như cotrimoxazol) có thể dẫn đến tăng đáng kể kali huyết thanh. Nếu việc sử dụng đồng thời enalapril và bất kỳ thuốc nào nêu trên được cho là thích hợp, nên sử dụng một cách thận trọng và theo dõi thường xuyên kali huyết thanh.

Thuốc lợi tiểu (thiazid hoặc thuốc lợi tiểu quai)

Điều trị trước đó với thuốc lợi tiểu liều cao có thể làm giảm thể tích dịch tuần hoàn và nguy cơ hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị với enalapril. Tác dụng hạ huyết áp có thể giảm bằng cách ngừng thuốc lợi tiểu, bằng cách tăng thể tích dịch tuần hoàn hoặc tăng lượng muối vào hoặc bắt đầu điều trị với liều thấp enalapril.

Các thuốc hạ huyết áp khác

Sử dụng đồng thời các thuốc này có thể làm tăng tác dụng hạ huyết áp của enalapril.

Sử dụng đồng thời với nitroglycerin và các nitrat khác hoặc các thuốc giãn mạch khác, có thể làm giảm thêm huyết áp.

Lithi

Đã có báo cáo về sự gia tăng nồng độ lithi huyết thanh và độc tính có thể đảo ngược khi dùng đồng thời lithi với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin. Sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu thiazid với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể làm tăng hơn nữa nồng độ lithi và tăng nguy cơ độc tính của lithi. Không khuyến cáo sử dụng enalapril cùng với lithi, nhưng nếu sự kết hợp này là cần thiết, nên theo dõi cẩn thận nồng độ lithi huyết thanh.

Thuốc chống trầm cảm ba vòng/thuốc chống loạn thần/thuốc gây mê/các chất gây nghiện

Sử dụng đồng thời một số thuốc gây mê, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc chống loạn thần với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể làm giảm thêm huyết áp.

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm các chất ức chế chọn lọc Cyclooxygenase-2 (COX-2)

Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID) bao gồm các chất ức chế chọn lọc cyclooxygenase-2 (chất ức chế COX-2) có thể làm giảm tác dụng của thuốc lợi tiểu và các thuốc hạ huyết áp khác. Do đó, tác dụng hạ huyết áp của thuốc đối kháng thụ thể

angiotensin II hoặc thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể bị giảm bởi NSAID bao gồm thuốc ức chế chọn lọc COX-2.

Việc sử dụng đồng thời NSAID (bao gồm cả chất ức chế COX-2) và thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc chất ức chế enzym chuyển angiotensin có tác dụng cộng hợp lên sự gia tăng kali huyết thanh và có thể làm suy giảm chức năng thận. Những tác động này thường có thể đảo ngược được. Hiếm khi xảy ra suy thận cấp, đặc biệt ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương (như người cao tuổi hoặc bệnh nhân bị giảm thể tích dịch tuần hoàn, kể cả những người đang điều trị bằng thuốc lợi tiểu). Do đó, sự kết hợp nên được dùng thận trọng ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước và nên theo dõi chức năng thận sau khi bắt đầu điều trị đồng thời và định kỳ sau đó.

Muối vàng

Các phản ứng kiểu nitritoid (các triệu chứng bao gồm đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn và hạ huyết áp) đã được báo cáo hiếm gặp ở những bệnh nhân đang điều trị bằng muối vàng đường tiêm (natri aurothiomalat) và điều trị đồng thời với thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin bao gồm enalapril.

Thuốc ức chế thụ thể rapamycin ở động vật có vú

Bệnh nhân dùng đồng thời với thuốc ức chế mTOR (ví dụ: temsirolimus, sirolimus, everolimus) có thể tăng nguy cơ phù mạch.

Thuốc ức chế neprilysin

Bệnh nhân đang điều trị đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc ức chế neprilysin (ví dụ: sacubitril, racecadotril) có thể tăng nguy cơ phù mạch. Chống chỉ định sử dụng đồng thời enalapril với sacubitril/valsartan vì dùng đồng thời thuốc ức chế neprilysin và enzym chuyển angiotensin có thể làm tăng nguy cơ phù mạch.

Không được bắt đầu dùng sacubitril/valsartan cho đến 36 giờ sau khi dùng liều cuối cùng enalapril. Enalapril không được bắt đầu cho đến 36 giờ sau liều cuối cùng của sacubitril/valsartan.

Thuốc kích thích thần kinh giao cảm

Thuốc kích thích thần kinh giao cảm có thể làm giảm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Thuốc hạ đường huyết

Các nghiên cứu dịch tễ học đã gợi ý rằng dùng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc hạ đường huyết (insulin, thuốc hạ đường huyết đường uống) có thể gây tăng tác dụng hạ đường huyết với nguy cơ tụt đường huyết. Tác dụng này dường như có nhiều khả năng xảy ra trong những tuần đầu điều trị kết hợp và ở bệnh nhân suy thận.

Rượu

Rượu làm tăng tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.

Acid acetylsalicylic, thuốc làm tan huyết khối và thuốc chẹn β

Enalapril có thể dùng đồng thời một cách an toàn với acid acetylsalicylic (ở liều điều trị tim mạch), thuốc tan huyết khối và thuốc chẹn β .

Trẻ em

Các nghiên cứu tương tác thuốc chỉ được thực hiện ở người lớn.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

Chưa tìm thấy thông tin về tương kỵ của thuốc.

10. Tác dụng không mong muốn:

Quy ước sau được sử dụng để phân loại các tác dụng không mong muốn: rất hay gặp ($\geq 1/10$); hay gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); chưa rõ (chưa ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
<i>Ít gặp</i>	Thiếu máu (bao gồm thiếu máu bất sản và thiếu máu tan máu)
<i>Hiếm gặp</i>	Giảm bạch cầu trung tính, giảm hemoglobin, giảm hematocrit, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy xương, giảm toàn thể huyết cầu, bệnh hạch bạch huyết, bệnh tự miễn
Rối loạn nội tiết	
<i>Chưa rõ</i>	Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp (SIADH)
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
<i>Ít gặp</i>	Hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	
<i>Hay gặp</i>	Trầm cảm
<i>Ít gặp</i>	Lú lẫn, mất ngủ, căng thẳng
<i>Hiếm gặp</i>	Giấc mơ bất thường, rối loạn giấc ngủ
Rối loạn hệ thần kinh	
<i>Rất hay gặp</i>	Hoa mắt
<i>Hay gặp</i>	Đau đầu, ngất, thay đổi vị giác
<i>Ít gặp</i>	Buồn ngủ, dị cảm, chóng mặt
Rối loạn mắt	
<i>Rất hay gặp</i>	Nhìn mờ
Rối loạn tai và tai trong	
<i>Ít gặp</i>	Ù tai
Rối loạn tim	
<i>Hay gặp</i>	Đau ngực, rối loạn nhịp tim, cơn đau thắt ngực, nhịp tim nhanh
<i>Ít gặp</i>	Đánh trống ngực, nhồi máu cơ tim hoặc tai biến mạch máu não *, có thể thứ phát sau hạ huyết áp quá mức ở những bệnh nhân có nguy cơ cao
Rối loạn mạch	
<i>Hay gặp</i>	Hạ huyết áp (bao gồm cả hạ huyết áp tư thế)
<i>Ít gặp</i>	Đỏ bừng, hạ huyết áp tư thế
<i>Hiếm gặp</i>	Hội chứng Raynaud
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
<i>Rất hay gặp</i>	Ho
<i>Hay gặp</i>	Khó thở
<i>Ít gặp</i>	Chảy mũi, đau họng và khàn tiếng, co thắt phế quản/hen suyễn
<i>Hiếm gặp</i>	Thâm nhiễm phổi, viêm mũi, viêm phế nang do dị ứng/viêm phổi tăng bạch cầu ái toan
Rối loạn hệ tiêu hóa	
<i>Rất hay gặp</i>	Buồn nôn
<i>Hay gặp</i>	Tiêu chảy, đau bụng

<i>Ít gặp</i>	Tắc ruột, viêm tụy, nôn, khó tiêu, táo bón, chán ăn, kích ứng dạ dày, khô miệng, loét đường tiêu hóa
<i>Hiếm gặp</i>	Viêm miệng/loét áp tơ miệng, viêm lưỡi
<i>Rất hiếm gặp</i>	Phù mạch ở ruột
<u>Rối loạn gan mật</u>	
<i>Hiếm gặp</i>	Suy gan, viêm gan - tế bào gan hoặc ứ mật, viêm gan bao gồm hoại tử, ứ mật (kể cả vàng da)
<u>Rối loạn da và mô dưới da</u>	
<i>Hay gặp</i>	Phát ban, quá mẫn/phù thần kinh - mạch: phù thần kinh - mạch ở mặt, tứ chi, môi, lưỡi, thanh môn và/hoặc thanh quản đã được báo cáo
<i>Ít gặp</i>	Chảy mồ hôi, ngứa, mề đay, rụng tóc
<i>Hiếm gặp</i>	Hồng ban đa dạng, hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy, hoại tử thượng bì nhiễm độc, bệnh pemphigus, đồ da
<i>Chưa rõ</i>	Một phức hợp các triệu chứng đã được báo cáo có thể bao gồm một số hoặc tất cả những biểu hiện sau: sốt, viêm thanh mạc, viêm mạch, đau/viêm cơ, đau/viêm khớp, ANA dương tính, tăng ESR, tăng bạch cầu ái toan và tăng bạch cầu. Có thể xảy ra phát ban, nhạy cảm với ánh sáng hoặc các biểu hiện ngoài da khác.
<u>Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương</u>	
<i>Chưa rõ</i>	Chuột rút
<u>Rối loạn thân và tiết niệu</u>	
<i>Ít gặp</i>	Rối loạn chức năng thận, suy thận, protein niệu
<i>Hiếm gặp</i>	Thiếu niệu
<u>Rối loạn vú và hệ sinh sản</u>	
<i>Ít gặp</i>	Bất lực
<i>Hiếm gặp</i>	Chứng to vú ở nam giới
<u>Rối loạn chung và tình trạng tại vị trí đưa thuốc</u>	
<i>Rất hay gặp</i>	Suy nhược
<i>Hay gặp</i>	Mệt mỏi
<i>Ít gặp</i>	Khó chịu, sốt
<u>Xét nghiệm</u>	
<i>Hay gặp</i>	Tăng kali máu, tăng creatinin huyết thanh
<i>Ít gặp</i>	Tăng ure máu, hạ natri máu
<i>Hiếm gặp</i>	Tăng enzym gan, tăng bilirubin huyết thanh

* Tỷ lệ mắc bệnh có thể so sánh được ở nhóm giả dược và nhóm dùng thuốc trong các thử nghiệm lâm sàng.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều:

Các dữ liệu có sẵn về quá liều ở người còn hạn chế. Đặc điểm nổi bật nhất của quá liều được báo cáo cho đến nay là hạ huyết áp, bắt đầu khoảng sáu giờ sau khi uống thuốc, kèm theo ức chế hệ renin-angiotensin và choáng vàng. Các triệu chứng liên quan đến quá liều thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin có thể bao gồm sốc tuần hoàn, rối loạn điện giải, suy thận, tăng thông khí, tăng nhịp tim, đánh trống ngực, nhịp tim chậm, chóng mặt, lo âu và ho. Nồng độ enalaprilat trong huyết thanh cao gấp 100 và 200 lần so với mức thường thấy sau khi dùng liều điều trị đã được báo cáo sau khi uống lần lượt 300 mg và 440 mg enalapril.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Điều trị quá liều được khuyến cáo là tiêm truyền tĩnh mạch dung dịch muối đẳng trương. Nếu xảy ra hạ huyết áp, bệnh nhân nên được đặt ở tư thế như bị sốc. Trong điều kiện thích hợp, có thể cân nhắc áp dụng biện pháp truyền tĩnh mạch angiotensin II và/hoặc dùng đường tĩnh mạch catecholamin. Nếu mới uống, thực hiện các biện pháp nhằm loại bỏ enalapril maleat (ví dụ: gây nôn, rửa dạ dày, dùng các chất hấp phụ và natri sulfat). Enalaprilat có thể bị loại khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm tách máu.

Điều trị bằng máy tạo nhịp tim được chỉ định cho chứng nhịp tim chậm kháng trị liệu. Các dấu hiệu sinh tồn, chất điện giải trong huyết thanh và nồng độ creatinin nên được theo dõi liên tục.

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1 Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Mã ATC: C09AA02

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Enalapril (dưới dạng enalapril maleat) là muối maleat của enalapril, một dẫn xuất của hai acid amin: L-alanin và L-prolin. Enzym chuyển angiotensin (ACE) là một peptidyl dipeptidase xúc tác chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II, là chất làm tăng huyết áp. Sau khi hấp thu, enalapril bị thủy phân thành enalaprilat, có tác dụng ức chế enzym chuyển angiotensin. Sự ức chế enzym chuyển angiotensin dẫn đến giảm angiotensin II trong huyết tương, dẫn đến tăng hoạt tính của renin trong huyết tương (do loại bỏ phản hồi âm tính về sự phóng thích renin) và giảm tiết aldosteron.

Enzym chuyển angiotensin giống hệt với kinase II. Do đó, enalapril cũng có thể ức chế sự phân hủy bradykinin, một peptid gây trụ mạch mạnh. Tuy nhiên, vai trò của cơ chế này trong hiệu quả điều trị của enalapril vẫn còn tiếp tục làm rõ.

Cơ chế tác dụng:

Trong khi cơ chế enalapril làm giảm huyết áp được cho chủ yếu là ức chế hệ renin-angiotensin-aldosteron, enalapril có tác dụng hạ huyết áp ngay cả ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp có nồng độ renin thấp.

Tác dụng dược lực học:

Sử dụng enalapril maleat cho bệnh nhân cao huyết áp đã dẫn đến làm giảm huyết áp cả khi tư thế nằm ngửa và tư thế đứng mà không làm tăng nhịp tim đáng kể.

Hạ huyết áp tư thế có triệu chứng ít xảy ra. Ở một số bệnh nhân, hiệu quả hạ huyết áp tối ưu có thể cần vài tuần điều trị. Việc ngừng thuốc đột ngột không kèm theo tăng huyết áp nhanh.

Hiệu quả ức chế enzym chuyển angiotensin thường xảy ra từ 2 - 4 giờ sau khi uống một liều đơn của enalapril. Tác dụng hạ huyết áp thường khởi phát sau một giờ và đạt mức tối đa từ 4 - 6 giờ sau khi dùng. Thời gian tác dụng phụ thuộc vào liều dùng. Tuy nhiên, ở liều khuyến cáo, tác dụng hạ huyết áp và huyết động học đã được chứng minh là có thể duy trì trong ít nhất 24 giờ.

Trong các nghiên cứu về huyết động học ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn, giảm huyết áp đã kèm theo sự giảm sức cản động mạch ngoại biên, cùng với tăng cung lượng tim và ít hoặc không thay đổi nhịp tim. Sau khi dùng enalapril maleat, lưu lượng máu đến thận tăng;

mức lọc cầu thận không thay đổi. Không có bằng chứng về việc giữ natri hoặc giữ nước. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có tốc độ lọc cầu thận trước khi điều trị thấp, tốc độ này thường được tăng lên.

Khi dùng cùng với thuốc lợi tiểu loại thiazid, tác dụng hạ huyết áp của enalapril maleat cộng thêm ở mức tối thiểu. Enalapril maleat có thể làm giảm hoặc ngăn ngừa tình trạng hạ kali máu gây ra do thiazid.

Ở những bệnh nhân suy tim đang điều trị bằng digitalis và thuốc lợi tiểu, điều trị bằng enalapril maleat đường uống hoặc tiêm có liên quan với giảm sức cản ngoại vi và hạ huyết áp. Cung lượng tim tăng, trong khi nhịp tim (thường tăng ở bệnh nhân suy tim) giảm. Áp lực mao mạch phổi bất cũng giảm. Cải thiện khả năng chịu đựng và mức độ nghiêm trọng của suy tim (được đánh giá theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tim mạch New York). Những tác dụng này vẫn duy trì trong liệu pháp điều trị lâu dài.

Ở những bệnh nhân suy tim nhẹ đến trung bình, enalapril làm chậm sự dẫn/phi đại tim và suy tim tiến triển, bằng chứng là giảm thể tích cuối tâm trương và tâm thu thất trái; cải thiện phân suất tổng máu.

Ức chế kép hệ renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng với quy mô lớn (ONTARGET - Thử nghiệm tiêu chí toàn bộ với telmisartan dùng đơn độc liên tục và kết hợp với ramipril; VA NEPHRON-D - Bệnh thận trong đái tháo đường ở cựu chiến binh) đã nghiên cứu việc sử dụng kết hợp một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin với một thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.

Nghiên cứu ONTARGET thực hiện trên những bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hoặc bệnh mạch máu não hoặc bệnh đái tháo đường type 2 kèm theo bằng chứng tổn thương cơ quan cuối. Nghiên cứu VA NEPHRON-D thực hiện trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bệnh thận do đái tháo đường.

Các nghiên cứu này đã cho thấy không những có lợi ích có ý nghĩa về kết quả và tỷ lệ tử vong do thận và/hoặc tim mạch; trong khi đã quan sát thấy tăng nguy cơ tăng kali máu, tổn thương thận cấp tính và/hoặc hạ huyết áp so với liệu pháp đơn trị.

Do các đặc tính dược lực học tương tự, các kết quả này cũng phù hợp với các thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chặn thụ thể angiotensin II khác.

Do đó không nên sử dụng đồng thời thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin và thuốc chặn thụ thể angiotensin II cho bệnh nhân bị bệnh thận do đái tháo đường.

ALTITUDE (Thử nghiệm Aliskiren trong đái tháo đường type 2 sử dụng các tiêu chí về bệnh tim mạch và bệnh thận) là một nghiên cứu được thiết kế để kiểm tra lợi ích của việc thêm aliskiren vào liệu pháp điều trị chuẩn bằng một thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin hoặc một thuốc chặn thụ thể angiotensin II ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 và bị bệnh thận mãn tính, bệnh tim mạch hoặc cả hai. Nghiên cứu này đã dừng sớm do tăng nguy cơ kết cục bất lợi. Tử vong do tim mạch và đột quỵ về số lượng thường xảy ra hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm dùng giả dược và các biến cố bất lợi và các biến cố bất lợi nghiêm trọng đáng chú ý (tăng kali máu, hạ huyết áp và rối loạn chức năng thận) được báo cáo thường xảy ra hơn ở nhóm aliskiren so với nhóm dùng giả dược.

Hiệu quả và độ an toàn trên lâm sàng

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (Thử nghiệm dự phòng SOLVD) đã khảo sát một nhóm bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái không có triệu chứng (LVEF < 35%). 4228 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên và được dùng giả

được ($n = 2117$) hoặc enalapril ($n = 2111$). Ở nhóm dùng giả dược, 818 bệnh nhân bị suy tim hoặc tử vong (38,6%) so với 630 bệnh nhân ở nhóm dùng enalapril (29,8%) (sự giảm nguy cơ: 29%; CI 95%: 21 - 36%; $p < 0,001$). 518 bệnh nhân ở nhóm giả dược (24,5%) và 434 ở nhóm dùng enalapril (20,6%) tử vong hoặc phải nhập viện do suy tim mới hoặc suy tim xấu đi (sự giảm nguy cơ: 20%; CI 95%: 9 - 30%; $p < 0,001$).

Một thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược (thử nghiệm điều trị SOLVD) đã khảo sát một nhóm bệnh nhân bị suy tim sung huyết có triệu chứng do rối loạn chức năng tâm thu (phân suất tổng máu $< 35\%$). 2569 bệnh nhân được điều trị thông thường đối với suy tim, được phân ngẫu nhiên để dùng giả dược ($n = 1284$) hoặc enalapril ($n = 1285$). Có 510 trường hợp tử vong ở nhóm dùng giả dược (39,7%) so với 452 trường hợp ở nhóm enalapril (35,2%) (sự giảm nguy cơ: 16%; CI 95%: 5 - 26%; $p = 0,0036$). Có 461 trường hợp tử vong do tim mạch ở nhóm giả dược so với 399 ca ở nhóm enalapril (sự giảm nguy cơ: 18%, CI 95%: 6 - 28%, $p < 0,002$), chủ yếu là do giảm số trường hợp tử vong do suy tim tiến triển (251 ở nhóm dùng giả dược so với 209 ở nhóm dùng enalapril, sự giảm nguy cơ: 22%, CI 95%: 6 - 35%). Số bệnh nhân tử vong hoặc nhập viện do suy tim xấu đi ít hơn (736 ở nhóm giả dược và 613 ở nhóm dùng enalapril; sự giảm nguy cơ: 26%; CI 95%: 18 - 34%; $p < 0,0001$). Về tổng thể trong nghiên cứu SOLVD, ở bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái, enalapril maleat đã làm giảm 23% nguy cơ nhồi máu cơ tim (CI 95%: 11 - 34%; $p < 0,001$) và làm giảm 20% nguy cơ nhập viện do cơn đau thắt ngực không ổn định (CI 95%: 9 - 29%; $p < 0,001$).

Nhóm bệnh nhân trẻ em:

Kinh nghiệm còn hạn chế trong việc sử dụng ở bệnh nhân trẻ em > 6 tuổi tăng huyết áp. Trong một nghiên cứu lâm sàng bao gồm 110 bệnh nhân trẻ em từ 6 - 16 tuổi tăng huyết áp có trọng lượng cơ thể ≥ 20 kg và tốc độ lọc cầu thận > 30 ml/phút/1,73 m², những bệnh nhân cân nặng < 50 kg được điều trị bằng enalapril 0,625 mg, 2,5 mg hoặc 20 mg mỗi ngày và những bệnh nhân cân nặng ≥ 50 kg được điều trị bằng enalapril 1,25 mg, 5 mg hoặc 40 mg mỗi ngày. Việc dùng enalapril 1 lần/ngày làm giảm huyết áp đáy theo cách phụ thuộc liều. Hiệu quả hạ huyết áp của enalapril phụ thuộc liều là đồng nhất trên tất cả các phân nhóm (tuổi, giai đoạn theo Tanner, giới tính, chủng tộc). Tuy nhiên, các liều thấp nhất đã được nghiên cứu là 0,625 mg và 1,25 mg, tương ứng với mức trung bình 0,02 mg/kg 1 lần/ngày, dường như đã không đem lại hiệu quả hạ huyết áp đồng nhất. Liều tối đa đã được nghiên cứu là 0,58 mg/kg (lên đến 40 mg) 1 lần/ngày. Các hồ sơ kinh nghiệm bất lợi đối với bệnh nhân trẻ em không khác biệt so với được quan sát thấy ở bệnh nhân người lớn.

12.2 Đặc tính dược động học:

Hấp thu:

Enalapril được hấp thu nhanh qua đường uống, với nồng độ đỉnh của enalapril trong huyết thanh xảy ra trong vòng một giờ. Dựa trên sự thu hồi trong nước tiểu, mức độ hấp thu của enalapril từ viên nén enalapril uống là khoảng 60%. Sự hấp thu của enalapril qua đường uống không bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của thức ăn trong đường tiêu hóa.

Sau khi hấp thu, enalapril đường uống được thủy phân nhanh và mạnh thành enalaprilat, một chất ức chế mạnh enzym chuyển angiotensin. Nồng độ đỉnh của enalaprilat trong huyết thanh xảy ra khoảng 4 giờ sau khi dùng một liều uống viên nén enalapril. Thời gian bán thải có hiệu quả đối với sự tích lũy enalaprilat sau khi nhiều liều uống enalapril maleat là 11 giờ. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nồng độ enalaprilat trong huyết thanh ở trạng thái ổn định đạt được sau 4 ngày điều trị.

Phân bố:

Trong khoảng nồng độ có ý nghĩa điều trị, sự gắn kết của enalaprilat với protein huyết tương của người không vượt quá 60%.

Biến đổi sinh học:

Ngoại trừ sự chuyển đổi thành enalaprilat, không có bằng chứng về sự chuyển hóa của enalapril có ý nghĩa.

Thải trừ:

Sự bài tiết của enalaprilat chủ yếu qua thận. Các thành phần chính trong nước tiểu là enalaprilat, chiếm khoảng 40% liều dùng và enalapril nguyên vẹn (khoảng 20%).

Suy thận:

Nồng độ của enalapril và enalaprilat tăng ở bệnh nhân suy thận. Ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình (độ thanh thải creatinin 40 - 60 ml/phút), AUC của enalaprilat ở trạng thái ổn định cao hơn xấp xỉ hai lần so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường sau khi dùng 5 mg, 1 lần/ngày. Ở người suy thận nặng (độ thanh thải creatinin $\leq$ 30 ml/phút), AUC tăng khoảng 8 lần. Thời gian bán thải hiệu quả của enalaprilat sau khi dùng nhiều liều enalapril maleat kéo dài ở mức độ suy thận này và thời gian dẫn đến trạng thái ổn định bị chậm lại. Enalaprilat có thể bị loại bỏ khỏi tuần hoàn chung bằng thẩm phân máu. Độ thanh thải thẩm tách là 62 ml/phút.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Một nghiên cứu dược động học đa liều đã được tiến hành trên 40 bệnh nhân trẻ em nam và nữ tăng huyết áp từ 2 tháng tuổi đến $\leq$ 16 tuổi sau khi dùng liều uống hàng ngày 0,07 - 0,14 mg/kg enalapril maleat. Không có sự khác biệt lớn về dược động học của enalaprilat ở trẻ em so với dữ liệu trước đây ở người lớn. Các dữ liệu cho thấy sự gia tăng AUC (được chuẩn hóa liều theo trọng lượng cơ thể) theo tuổi tăng lên; tuy nhiên, sự gia tăng AUC không được quan sát thấy khi dữ liệu được chuẩn hóa theo diện tích bề mặt cơ thể. Ở trạng thái ổn định, thời gian bán thải trung bình có hiệu quả về tích lũy enalaprilat là 14 giờ.

Cho con bú:

Sau khi dùng một liều đơn đường uống 20 mg cho 5 phụ nữ sau khi sinh, nồng độ đỉnh trung bình của enalapril trong sữa là 1,7 μ g/L (khoảng 0,54 - 5,9 μ g/L) lúc 4 - 6 giờ sau khi dùng liều thuốc. Nồng độ đỉnh trung bình enalaprilat là 1,7 μ g/L (khoảng 1,2 - 2,3 μ g/L); các nồng độ đỉnh xảy ra vào các thời điểm khác nhau trong khoảng thời gian 24 giờ. Sử dụng các dữ liệu về nồng độ đỉnh trong sữa, lượng sữa bú vào tối đa của một trẻ sơ sinh chỉ bú mẹ được ước tính sẽ vào khoảng 0,16% liều được điều chỉnh theo cân nặng của người mẹ. Một phụ nữ đã dùng đường uống enalapril 10 mg/ngày trong 11 tháng có nồng độ đỉnh của enalapril trong sữa là 2 μ g/L lúc 4 giờ sau khi dùng liều thuốc và nồng độ đỉnh của enalaprilat là 0,75 μ g/L khoảng 9 giờ sau khi dùng liều thuốc. Tổng lượng enalapril và enalaprilat đo được trong sữa trong khoảng thời gian 24 giờ tương ứng là 1,44 μ g/L và 0,63 μ g/L. Nồng độ enalaprilat trong sữa không phát hiện được ($< 0,2$ μ g/L) lúc 4 giờ sau khi dùng một liều đơn enalapril 5 mg ở một người mẹ và 10 mg ở 2 người mẹ; nồng độ enalapril không được xác định.

13. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên nén. Hộp 5 vỉ x 10 viên nén. Hộp 10 vỉ x 10 viên nén.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.

14.2 Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: DDVN

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC – TRANG THIẾT BỊ Y TẾ BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)
498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam
ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846

